

На правах рукописи

Шадрина Елена Владимировна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПОЛИОЛАТОВ КРЕМНИЯ
И ГИДРОГЕЛЕЙ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 – Органическая химия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург

2011

Работа выполнена в лаборатории органических материалов
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского
отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург)

Научный руководитель:	кандидат химических наук, старший научный сотрудник Хонина Татьяна Григорьевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Филякова Вера Ивановна ИОС УрО РАН, лаборатория гетероциклических соединений, г. Екатеринбург кандидат химических наук, доцент Деев Сергей Леонидович УрФУ, г. Екатеринбург
Ведущая организация:	Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Защита диссертации состоится 18 апреля 2011 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УрФУ.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19, УрФУ, ученому секретарю совета университета, тел. (343) 375-45-74.

Автореферат разослан ____ марта 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук _____ Т.А. Пospelова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность исследования. Кремний является биогенным микроэлементом, необходимым для нормального функционирования организма человека. Потребность в кремнии составляет примерно 30 мг в день и относится к наиболее высоким для биогенных следовых элементов. Несмотря на то, что в организме человека кремний содержится в небольшом количестве ($n \cdot 10^{-3} \%$), он присутствует практически во всех органах и тканях; наиболее богаты кремнием соединительная, эпителиальная, костная и кожная ткани.

К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал по поиску и созданию различных классов биологически активных соединений кремния, в том числе, синтезированы кремнийсодержащие производные полиолов (полиолаты кремния), обладающие разнообразной фармакологической активностью, в том числе, регенерирующей и противовоспалительной.

Ранее в Институте органического синтеза (ИОС) им. И.Я. Постовского УрО РАН были синтезированы фармакологически активные кремнийсодержащие глицерогидрогели $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ ($3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$), проявляющие выраженную противовоспалительную, ранозаживляющую, регенерирующую и транскутанную активность. Кремнийсодержащие глицерогидрогели рекомендованы для использования как в качестве самостоятельных лекарственных средств местного применения, так и основ фармацевтических композиций.

Один из разработанных глицерогидрогелей был отобран для углубленного исследования. В настоящее время этот гель состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (препарат «Силативит») проходит сертификацию в Федеральном государственном бюджетном учреждении Научном центре экспертизы средств медицинского применения Минздрава России как местное средство для лечения воспалительных стоматологических заболеваний; завершена первая фаза клинических испытаний, показавшая безопасность его применения.

Несмотря на практическую значимость кремнийсодержащих глицерогидрогелей вопросы, связанные с их структурой и закономерностями гелеобразования, изучены недостаточно. Кроме того, состав и строение глицеролатов кремния, образующихся в избытке глицерина, практически не исследованы.

Перспективным направлением модификации глицеролатов кремния с точки зрения повышения биологической активности является введение метильных групп в их структуру с образованием связи Si–C. Это повышает

*Автор выражает благодарность академику О.Н. Чупахину за постоянное участие в руководстве работой.

количественное содержание кремния в молекуле глицеролата и липофильность, что способствует ее лучшему проникновению через липофильный эпидермис и клеточную мембрану.

Кроме того, представляет интерес синтез кремнийсодержащих производных других полиолов, разрешенных к применению в медицине (например, 1,2-пропандиола и полиэтиленгликолей), и получение гидрогелей на их основе.

Таким образом, синтез новых биологически активных полиолов кремния и гидрогелей на их основе, исследование их состава, строения и свойств, а также изучение процесса гелеобразования являются **актуальными задачами**.

Настоящая работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИОС УрО РАН по теме «Разработка методов синтеза, изучение процессов формирования структур наноразмерных органических и органо-неорганических материалов с целью создания биологически активных веществ и практически полезных продуктов» (гос.рег. № 01.2.00 950737), в рамках проектов РФФИ №№ 07-03-97638-р_офи, 10-03-96072-р_урал_а и программы Президиума УрО РАН № 09-П-3-2001.

Цель работы. Синтез и исследование свойств биологически активных полиолов кремния в избытке полиола и гидрогелей на их основе для разработки фармацевтических композиций местного и наружного применения.

Конкретные задачи работы:

1. синтез ряда новых полиолов кремния в избытке полиола из тетраэтоксисилана и полиэтиленгликолей, а также метилтриэтоксисилана, диметилдиэтоксисилана и 1,2-пропандиола, глицерина, полиэтиленгликолей;

2. исследование состава и строения глицеролатов кремния с привлечением модельных соединений;

3. установление закономерностей гелеобразования и исследование структуры глицерогидрогеля «Силативит»;

4. получение гидрогелей на основе синтезированных полиолов кремния;

5. изучение специфической фармакологической активности (ранозаживляющей, регенерирующей, транскутанной) синтезированных полиолов кремния и гидрогелей на их основе;

6. разработка новых фармацевтических композиций местного и наружного применения.

Научная новизна. Синтезирован ряд новых полиолов кремния в избытке полиола на основе 1,2-пропандиола, глицерина и полиэтиленгликолей.

Впервые с использованием методов ЯМР ^1H , ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии с электронной ионизацией доказано строение мономерного

циклического диметилглицеролата кремния – 2,2-диметил-5-гидрокси-1,3-диокса-2-силациклогексана $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)$.

Методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией исследован состав тетрафункциональных глицеролатов кремния, полученных в различном избытке глицерина; показано, что избыток глицерина препятствует процессам поликонденсации.

Систематически изучен процесс гелеобразования на примере тетрафункциональных глицеролатов кремния: определено влияние температуры, природы гелеобразующей добавки и pH водного раствора на время гелеобразования. Подтвержден поликонденсационный механизм образования полимерной фазы гидрогелей, установлен её состав для гидрогеля «Силативит».

Получен ряд новых гидрогелей на основе полиолатов кремния. Установлено влияние природы полиолата кремния на способность к образованию гидрогелей. Определены условия получения и оптимизирован их состав по содержанию полиола и воды.

Исследован ряд фармакологических свойств синтезированных полиолатов кремния и гидрогелей на их основе.

Практическая значимость. Синтезированные полиолаты кремния и гидрогели на их основе нетоксичны и благодаря наличию в них кремния в биологически доступной форме обладают специфической фармакологической активностью; их синтез прост в исполнении и основан на использовании доступного отечественного сырья. Экономичность синтеза и фармакологическая активность полученных соединений делают перспективным их дальнейшее исследование с целью внедрения в медицинскую практику в качестве как самостоятельных средств, так и основ фармацевтических композиций.

Совместно с Уральской государственной медицинской академией (УГМА) и Уральской государственной сельскохозяйственной академией (УрГСХА) на основе глицерогидрогеля «Силативит» и водорастворимых диметилглицеролатов кремния состава $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ разработан ряд новых эффективных фармацевтических композиций, обладающих антимикробной, противовоспалительной и регенерирующей активностью.

Апробация работы. По теме диссертации получено 5 патентов, опубликованы 5 статей в российских журналах, 3 статьи в сборниках научных трудов. Материалы диссертации представлены на 2-х международных и 6-и российских конференциях: III Китайско-российском симпозиуме по фармакологии (Китай, Харбин, 2008), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного и продуктивного здоровья животных» (Воронеж, 2009), X и XI Всероссийских конференциях «Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение» (Москва, 2005, 2010), XI Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), III Всероссийской

конференции «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (Москва, 2009), VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), III Конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2010).

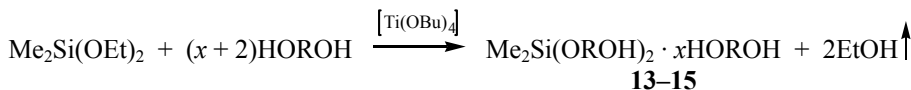
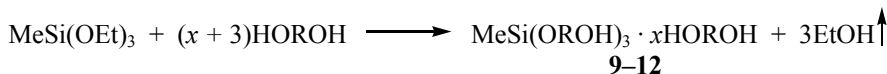
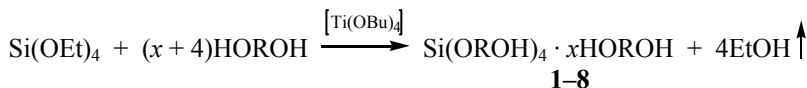
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы (143 наименования) и приложения. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 24 рисунка и 47 таблиц. В главе 1 рассмотрены основные методы синтеза полиолатов кремния, современные представления об их строении, а также вопросы, связанные с получением и структурой гидрогелей на основе алкоксисиланов и полиолатов кремния.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез полиолатов кремния

Синтез полиолатов кремния различной функциональности **1–15** проводили реакцией алкоголиза (метил)алкоксисиланов полиолами в избытке полиола без катализатора или в присутствии катализатора – тетрабутоксититана $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ (схема 1).

Схема 1



Использовали силаны различной функциональности – тетраэтоксилан $\text{Si}(\text{OEt})_4$, метилтриэтоксилан $\text{MeSi}(\text{OEt})_3$, диметилдиэтоксилан $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$, а также полиолы – 1,2-пропандиол $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$, глицерин $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, полиэтиленгликоли $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{8,7}\text{H}$ (ПЭГ-400) и $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{13}\text{H}$ (ПЭГ-600) (табл.1).

Из всех синтезированных соединений полиолаты кремния **8–15** являются новыми.

Полиолаты кремния в избытке полиола были получены с количественными выходами; они представляют собой прозрачные бесцветные жидкости различной вязкости, хорошо растворимые в воде. Полученные соединения были охарактеризованы методами элементного

анализа, рефрактометрии, ИК-спектроскопии, некоторые из них – методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{29}Si и масс-спектрометрии.

Таблица 1

Состав полиолатов кремния в избытке полиола

№	<i>x</i>	R	Общая формула
1	2,9	–CH ₂ CHMe–	Si(OROH) ₄ · <i>x</i> HOROH
2	0,0	–CH ₂ CH(OH)CH ₂ –	
3	2,0		
4	2,9		
5	4,0		
6	6,0		
7	10,0		
8	0,5	–[CH ₂ CH ₂ O] ₁₂ CH ₂ CH ₂ –	MeSi(OROH) ₃ · <i>x</i> HOROH
9	0,5	–CH ₂ CHMe–	
10	0,5	–CH ₂ CH(OH)CH ₂ –	
11	1,0		
12	0,5	–[CH ₂ CH ₂ O] _{7,7} CH ₂ CH ₂ –	
13	1,0	–CH ₂ CHMe–	
14	1,0	–CH ₂ CH(OH)CH ₂ –	
15	0,5	–[CH ₂ CH ₂ O] _{7,7} CH ₂ CH ₂ –	

Синтезы проводили в избытке полиола, что способствует протеканию реакции и придает полиолатам кремния жидкую консистенцию, удобную для практического использования.

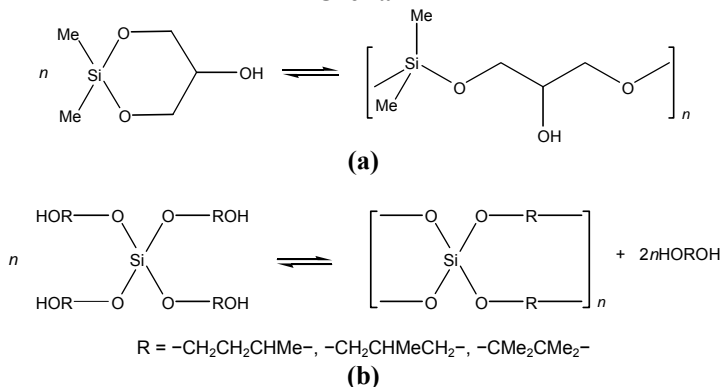
Глицеролаты кремния **4** и **14** также были получены в присутствии тетрабутоксититана, взятого в количестве 0,06 моль на 1 моль (метил)этоксисилана; при этом время реакции уменьшилось ~ в 3 раза. Глицеролаты кремния, полученные с использованием $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, из-за присутствия образующихся глицеролатов титана представляют собой жидкости белого цвета, неограниченно смешивающиеся с водой.

Таким образом, синтезирован ряд новых полиолатов кремния в избытке полиола реакцией алкоголиза тетраэтоксисилана и метилэтоксисиланов 1,2-пропандиолом, глицерином и полиэтиленгликолями.

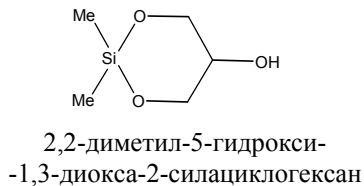
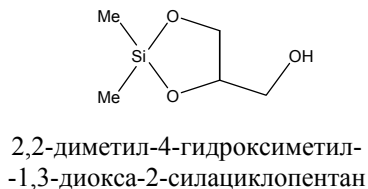
2. Состав и строение глицератов кремния

Литературные данные свидетельствуют, что полиолаты, в том числе и глицеролаты, кремния в индивидуальном мономерном виде, как правило, выделить не удастся из-за их склонности к полимеризационным или поликонденсационным превращениям (схема 2).

Схема 2



Для исследования состава и строения глицеролатов кремния в качестве модельного соединения был использован мономерный циклический диметилглицеролат кремния **16**, для которого теоретически возможно образование как пяти-, так и шестичленного гетероцикла.



Строение соединения **16** было исследовано методом ЯМР 1H , ^{13}C , ^{29}Si . При сравнении спектров ЯМР 1H глицерина (рис. 1a) и соединения **16** (рис. 1b) можно отметить отсутствие триплетов первичных OH-групп и слабopольное смещение дублета вторичной OH-группы в диметилглицеролате кремния (δ_H 5,03 м.д.) по отношению к глицерину (δ_H 4,54 м.д.), что свидетельствует об образовании шести-, а не пятичленного гетероцикла.

Спектр ЯМР ^{13}C демонстрирует эквивалентность двух OCH_2 -групп, что также подтверждает образование 2,2-диметил-5-гидрокси-1,3-диокса-2-силациклогексана и исключает пятичленный гетероцикл.

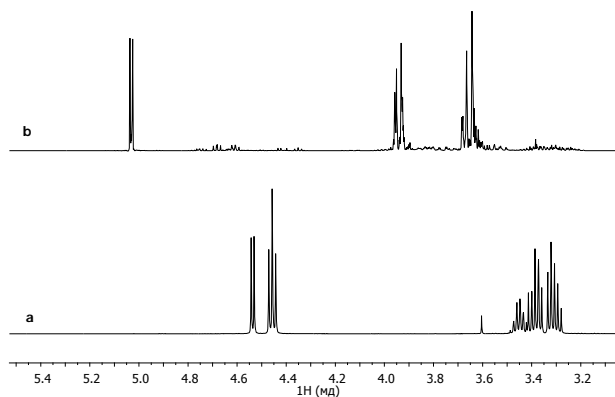


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H : **а** – спектр глицерина, **б** – фрагмент спектра модельного глицеролата кремния

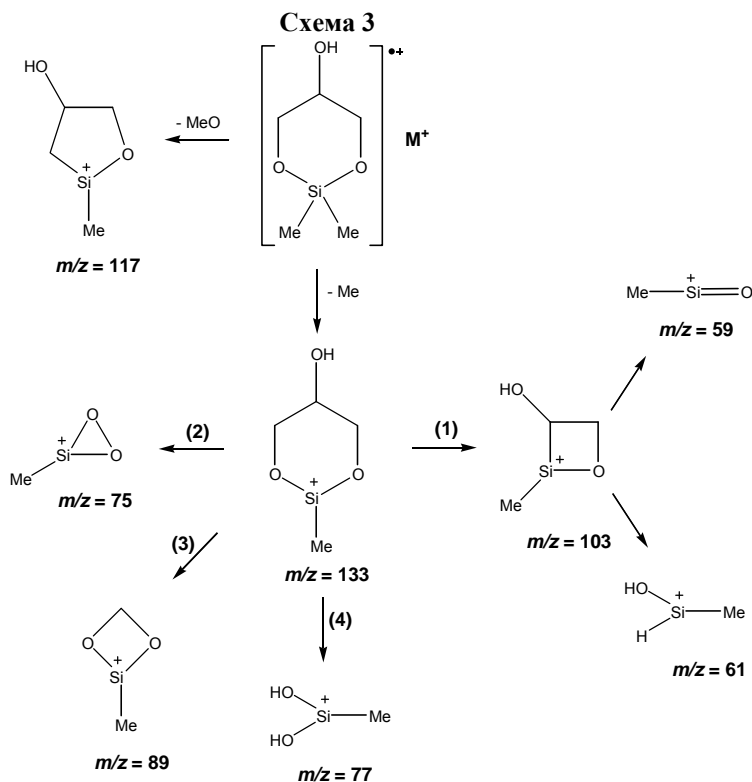
^1H (400 МГц, ДМСО) δ , м.д., J , Гц: 0,06 (с, 3H, Me); 0,12 (с, 3H, Me); 3,63–3,69 (м, 3H, CH_2 , CH); 3,94 (м, 2H, CH_2); 5,03 (д, 1H, OH, $J = 4,4$).

^{13}C (100 МГц, ДМСО) δ , м.д.: –2,49 (Me); –1,63 (Me); 66,29 (CH); 67,51 (CH_2).

^{29}Si (99 МГц, ДМСО) δ , м.д.: 0,17.

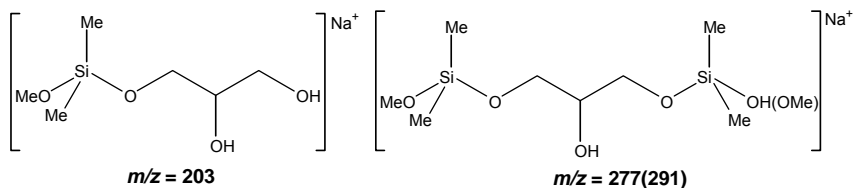
Соединение **16** было исследовано также методом хроматомасс-спектрометрии при электронной ионизации с регистрацией положительных ионов (схема 3).

Полное соответствие схемы распада молекулярного иона исследуемого соединения схеме распада замещенных 1,3-диокса-2-силациклогексанов, известной из литературы, подтверждает образование шестичленного гетероцикла.

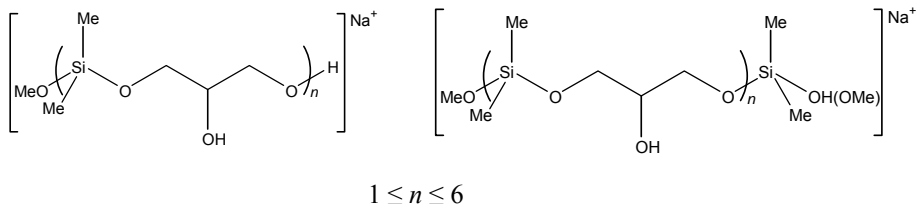


Кроме того, с целью выяснения возможностей метода соединение **16** и продукт его полимеризации были исследованы методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией. Исследуемые вещества растворяли в метаноле, в качестве мобильной фазы использовали водный метанол, содержащий 5% H_2O ; регистрировали положительные ионы.

Масс-спектр соединения **16** содержит пики, соответствующие только низкомолекулярным продуктам гидролиза, конденсации и метанолиза исходного соединения:



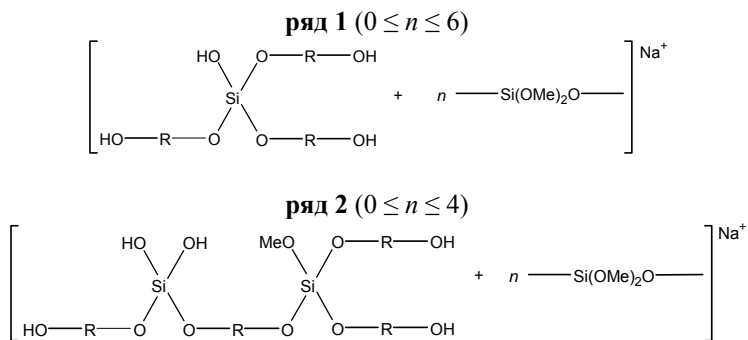
Масс-спектр полимерного глицеролата кремния $[-\text{Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-]_n$ имеет вид, характерный для масс-спектров синтетических полимеров: он содержит три серии пиков в диапазоне массовых чисел m/z от 200 до 1200, соответствующие трем рядам олигомерных ионов с $\Delta m/z = 148$:



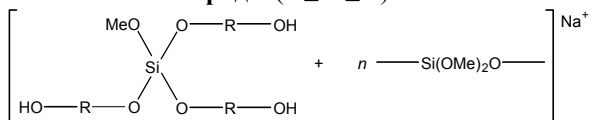
Образование аддуктов с катионами щелочных металлов (Na^+ , K^+) обычно для условий ионизации электрораспылением, причем, для регистрации соответствующих ионов достаточно следовых количеств этих катионов, практически всегда присутствующих в мобильной фазе.

Возможности метода масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией были использованы для исследования состава тетрафункциональных глицеролатов кремния **2**, **3**, **5** и **6** (см. табл. 1), полученных в различном избытке глицерина. Следует отметить, что из-за избытка глицерина спектры ЯМР глицеролатов кремния не информативны. Интерпретацию масс-спектров проводили с учетом процессов гидролиза, конденсации и метанолиза.

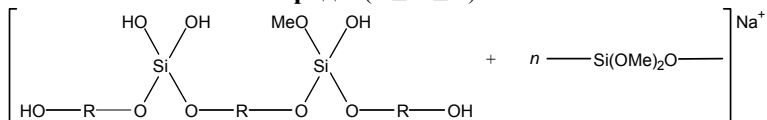
В масс-спектрах глицеролатов кремния **2** и **3**, полученных без избытка глицерина и в его небольшом избытке, присутствуют четыре серии пиков в диапазоне массовых чисел m/z от 300 до 900, соответствующие четырем рядам олигомерных глицеролатов:



ряд 3 ($3 \leq n \leq 6$)



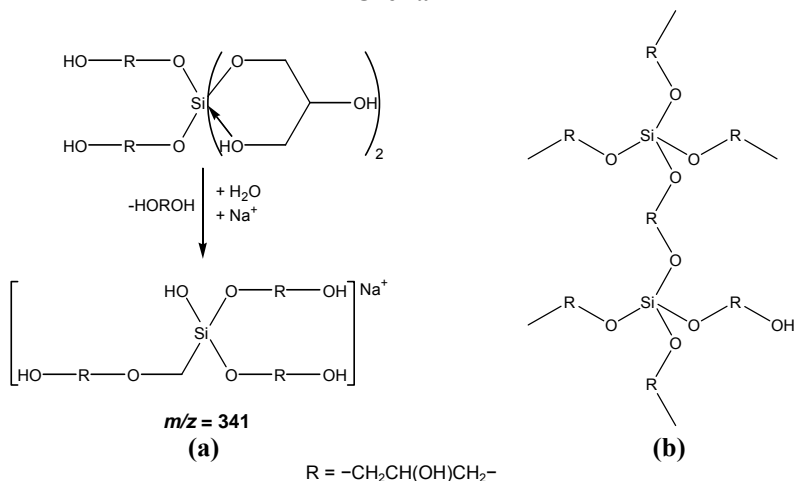
ряд 4 ($0 \leq n \leq 4$)



В масс-спектрах глицеролатов кремния **5** и **6**, полученных в значительном избытке глицерина, три из четырех серий имеют гораздо меньшую интенсивность вследствие того, что увеличение мольного содержания глицерина препятствует процессам поликонденсации.

Мономерному комплексному глицеролату кремния в масс-спектрах соответствует пик с $m/z = 341$ (схема 4a). Уменьшение мольного содержания глицерина ($x < 4$) способствует процессу поликонденсации и образованию олигомерных глицеролатов кремния (схема 4b).

Схема 4



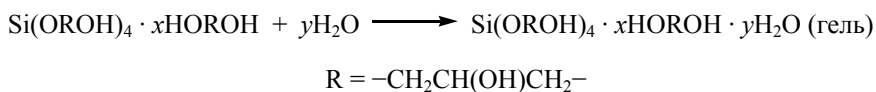
Таким образом, методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии с электронной ионизацией доказано, что мономерный диметилглицеролат кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)$ является шестичленным

гетероциклическим соединением. На примере тетрафункциональных глицеролатов кремния показано, что избыток глицерина препятствует процессам конденсации.

3. Исследование закономерностей гелеобразования и структуры гидрогеля «Силативит»

Основные закономерности гелеобразования (схема 5) были установлены при использовании тетрафункциональных глицеролатов кремния 2, 3, 5–7 (табл. 1).

Схема 5



В работе исследовано влияние температуры, природы гелеобразующей добавки и pH среды на время гелеобразования. Установлено, что оптимальной для получения гидрогелей является температура 70–80°C (табл. 2). При комнатной температуре образование гидрогелей происходит за несколько суток. Кремнийсодержащие глицерогидрогели не плавятся до температуры разложения.

Таблица 2

Зависимость времени гелеобразования от температуры для гидрогеля состава $\text{Si(C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}^a$

Температура, °C	25,0	50,0	70,0	80,0	90,0
Время гелеобразования, ч	72,0	9,7	1,5	1,2	0,5

^a Использовали 0,15M раствор NaCl.

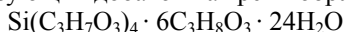
Показано, что гелеобразование ускоряют различные соли-электролиты, причем, в наибольшей степени – гидролизуемые соли, изменяющие значение pH среды в кислую или щелочную область (табл. 3).

В качестве гелеобразующих добавок также могут быть использованы некоторые лекарственные вещества.

В работе показано, что при использовании негидролизующих солей анионы ускоряют образование гидрогелей в соответствии с прямым лиотропным рядом (рядом Гофмейстера): $\text{SO}_4^{2-} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{SCN}^-$ (табл. 4).

Таблица 3

Влияние гелеобразующих добавок на время образования гидрогеля

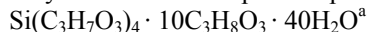


Гелеобразующая добавка ^a	Температура, °C	pH раствора	Время гелеобразования ^b , мин
–	25	7,0	90
NaCl	80	7,0	60
CaCl ₂	80	7,0	52
NH ₄ Cl	80	5,0	35
(NH ₄) ₂ SO ₄	80	4,9	20
Na ₂ SiO ₃	80	12,6	7
NaH ₂ PO ₄	80	4,3	5
Na ₂ B ₄ O ₇	80	11,3	2
KF	80	8,2	2
Cl ₂ C ₆ H ₃ NHC ₆ H ₄ CH ₂ COONa ^c	25	9,0	10
NH ₄ F	25	6,2	7
(NH ₄) ₃ PO ₄	25	8,5	3

^a Использовали 0,15М раствор соли-электролита.^b Время гелеобразования определяли визуально по полной потере текучести.^c Диклофенак натрия (противовоспалительный препарат).

Таблица 4

Влияние негидролизуемых солей на время образования гидрогеля



Анион соли	SO ₄ ²⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	SCN ⁻	–
Катион соли	Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺	Na ⁺ , K ⁺	Na ⁺ , K ⁺	Na ⁺ , K ⁺	K ⁺	–
Время гелеобразования, мин	15–20	~90	~100	~120	~125	240

^a Гелеобразование проводили при 80°C.

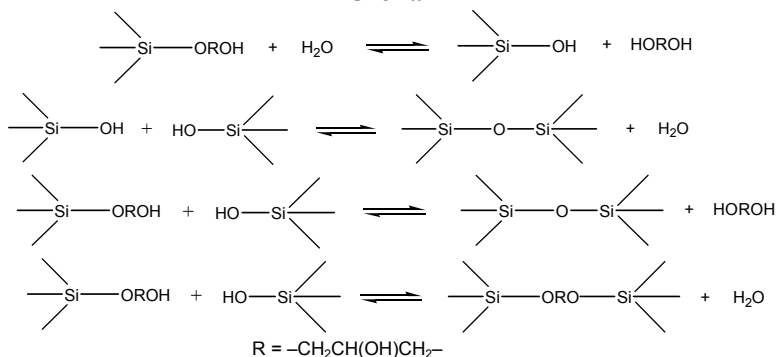
Для изучения влияния pH среды на время гелеобразования использовали растворы соляной кислоты и гидроксида калия, соответствующие диапазону pH от 0 до 9. Гелеобразование проводили при 80°C и постоянном массовом соотношении глицеролат кремния : водный раствор = 2,2 : 1,0.

Установлено, что зависимость времени гелеобразования от pH среды имеет сложный характер (рис. 2).

Установленные закономерности гелеобразования подтверждают поликонденсационный механизм образования полимерной фазы кремнийсодержащих глицерогидрогелей и позволяют получать их в оптимальных условиях.

Первоначально при растворении глицеролатов кремния в воде образуются истинные растворы. Однако со временем происходит их частичный гидролиз с образованием силанольных групп Si-OH; при этом свободный глицерин, присутствующий в системе, значительно затрудняет гидролиз глицеролатов кремния, играя роль как растворителя, так и стабилизатора-комплексобразователя. Образующиеся Si-OH-группы конденсируются в дисилоксановые группировки Si-O-Si. Кроме того, возможна конденсация силанольных групп с глицерокси-группами с образованием дисилоксановых группировок и глицериновых мостиков между атомами кремния Si-ORO-Si (схема 7).

Схема 7



Происходящие поликонденсационные процессы сопровождаются увеличением вязкости и приводят к превращению истинного раствора в золь, образованный макромолекулами глицеролатов кремния. Показано, что для золя глицеролатов кремния значение ζ -потенциала составляет ~ -23 мВ, что свидетельствует о его стабилизации за счет кулоновского отталкивания макромолекул*. Вместе с тем, золь является лиофильным, т. е. образующие его макромолекулы сильно сольватированы и представляют собой рыхлые клубки с большим содержанием жидкой среды (глицерина и воды), не имеющие фазовой границы со средой. Имеющиеся в их составе силанольные

*Эта часть работы выполнена на кафедре высокомолекулярных соединений химического факультета Уральского государственного университета под руководством доктора физико-математических наук, профессора А.П. Сафронова.

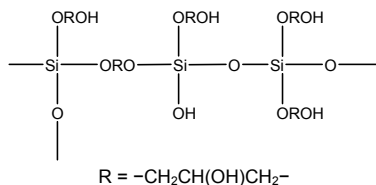
группы диссоциируют, обеспечивая их отрицательный заряд, т.е. золь глицеролатов кремния имеет полиэлектролитную природу. При этом лиофильный характер золя и отсутствие фазовой границы способствуют дальнейшему протеканию процессов гидролиза и конденсации, росту цепей и превращению золя в гомогенный полиэлектролитный гель, представляющий собой трехмерную сетчатую структуру в водно-глицериновой среде. Стабилизации геля способствует комплексообразование по связям Si–O–C, Si–O–Si, C–O–H и H–O–H.

Жидкая среда глицерогидрогеля содержит также частично гидролизованные низкомолекулярные глицеролаты кремния, обеспечивающие его фармакологическую активность.

С целью исследования структуры глицерогидрогеля «Силативит» проводили выделение его полимерной фазы методом исчерпывающей холодной экстракции абсолютным этанолом. Для сравнения аналогичным образом экстрагировали воду и глицерин из модельной системы – механической смеси аэросила, глицерина и воды, взятых в мольном соотношении $\text{SiO}_2 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 10 : 22$, имеющей тот же элементный состав, что и исследуемый гидрогель. Выделенную полимерную фазу анализировали методами ИК-спектроскопии, элементного анализа, рентгенофазового анализа и сканирующей электронной микроскопии.

На основании сравнительного анализа ИК-спектров установлено наличие в составе полимерной фазы гидрогеля остаточных глицерокси-групп у атома кремния, что подтверждается наличием полос поглощения, соответствующих валентным и деформационным колебаниям связей и групп в соответствующих областях (ν , см^{-1}): 2932, 2883 (C–H), 1210 (CH_2), 1110 (C–O в C–O–H втор.), 1040 (C–O в C–O–H перв.), 990, 1040, 1110 (Si–O–C). В ИК-спектре контрольного образца эти полосы отсутствуют.

Данные элементного анализа показывают, что состав полимерной фазы гидрогеля «Силативит» соответствует брутто-формуле $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{O}_7\text{Si}$. Фрагмент полимерной фазы, представленный ниже, содержит в своем составе все её основные структурные элементы: дисилоксановые группировки Si–O–Si, глицериновые мостики между атомами кремния Si–ORO–Si, остаточные глицерокси-группы у атома кремния Si–OROH и силанольные группы Si–OH.



Методом рентгенофазового анализа установлено, что полимерная фаза гидрогеля является аморфной. Измерения, проведенные на

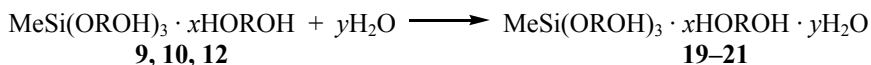
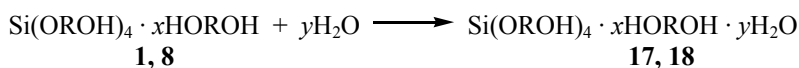
сканирующем электронном микроскопе, показывают, что размер агрегированных частиц составляет 50–100 мкм.

Таким образом, определены основные закономерности процесса гелеобразования: на примере тетрафункциональных глицеролатов кремния установлено влияние температуры, природы гелеобразующей добавки и pH среды на время гелеобразования. Показано, что полимерная фаза глицерогидрогеля «Силативит» формируется по поликонденсационному механизму; определен её состав, предложено строение.

4. Синтез гидрогелей на основе полиолатов кремния

Знание основных закономерностей гелеобразования позволило в оптимальных условиях синтезировать гидрогели (схема 8) на основе полиолатов кремния **1**, **8–10** и **12** (см. табл.1); новыми среди них являются гидрогели **18–21**.

Схема 8



Полученные гидрогели представляют собой прозрачные монолитные системы, которые при диспергировании переходят в мазеподобное состояние. Показано, что диметилполиолаты кремния **13–15** гидрогелей не образуют.

Гидрогели, представленные в таблице 5, обладают оптимальным составом по содержанию полиола и воды; они устойчивы при хранении и имеют консистенцию, приемлемую для практического использования.

Таблица 5

Гидрогели оптимального состава

№	x	y	R	Общая формула
17	2,9	37	–CH ₂ CHMe–	Si(OROH) ₄ · xHOROH · yH ₂ O
18	0,5	3	–[CH ₂ CH ₂ O] ₁₂ CH ₂ CH ₂ –	
19	0,5	3	–CH ₂ CHMe–	MeSi(OROH) ₃ · xHOROH · yH ₂ O
20	0,5	3	–CH ₂ CH(OH)CH ₂ –	
21	0,5	3	–[CH ₂ CH ₂ O] _{7,7} CH ₂ CH ₂ –	

Избыток полиола в составе гидрогеля препятствует синерезису и играет роль пластификатора, придавая гелям необходимую смазывающую способность.

Анализ таблицы 6 показывает, что метилирование атома кремния (см. схему 1) приводит к возрастанию времени гелеобразования как в случае производных 1,2-пропандиола, так и в случае производных полиэтиленгликолей. При равной степени метилирования наибольшей способностью к гелеобразованию обладают производные глицерина, несколько меньшей – производные 1,2-пропандиола; гидрогели на основе полиэтиленгликолей образуются только в присутствии фторида натрия в качестве активной гелеобразующей добавки.

Таблица 6

Условия получения гидрогелей на основе полиолатов кремния^а

Гидрогель	17	18	19	20	21
Гелеобразующая добавка ^б	NaCl	NaF	NaCl	NaCl	NaF
Время гелеобразования, ч	1,0	0,5	12,0	1,0	12,0

^аГелеобразование проводили при 80°C.

^бИспользовали 0,15М раствор соли-электролита.

Установленное влияние природы полиолата кремния на время гелеобразования согласуется с поликонденсационным механизмом образования полимерной фазы кремнийсодержащих гидрогелей.

Таким образом, синтезирован ряд новых гидрогелей на основе полиолатов кремния (производных 1,2-пропандиола, глицерина, полиэтиленгликолей), имеющих различную степень метилирования атома кремния. Установлено влияние природы полиолата кремния на время гелеобразования, определены условия получения гидрогелей, оптимизирован их состав.

5. Фармакологическая активность полиолатов кремния и гидрогелей на их основе

Исследования токсичности и ранозаживляющей активности полиолатов кремния **1**, **14** и гидрогелей **17**, **21** были проведены на кафедре фармакологии УГМА*. Установлено, что исследованные вещества нетоксичны (IV класс опасности) и проявляют выраженную ранозаживляющую активность: сокращают сроки заживления ~ на 30% по сравнению с контролем, уменьшают воспаление и способствуют

*Исследования фармакологической активности синтезированных веществ проведены под руководством заведующего кафедрой фармакологии УГМА, доктора медицинских наук, профессора Л.П. Ларионова.

формированию эластичного послеожогового рубца.

Исследование транскутанной активности полиолатов кремния **1**, **9**, **10**, **12** и **14** было проведено автором путем измерения степени диффузии диклофенака натрия в присутствии исследуемых веществ через кожу крысы, закрепленную в диффузионной камере специальной конструкции; сравнение проводили с диметилсульфоксидом (ДМСО) (табл. 7).

Таблица 7

Исследование транскутанной проницаемости диклофенака натрия через кожу крысы (в сравнении с ДМСО)

Исследуемые транскутанные проводники ^а	Степень транскутанной проницаемости	
	%	относит. значение
$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_4 \cdot 2,9\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ (1)	$1,20 \pm 0,05$	1,5
$\text{MeSi}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_3 \cdot 0,5\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ (9)	$1,04 \pm 0,04$	1,3
$\text{MeSi}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_3 \cdot 0,5\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (10)	$1,62 \pm 0,06$	2,0
$\text{MeSi}(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{8,7}\text{H})_3 \cdot 0,5\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{8,7}\text{H}$ (12)	$0,77 \pm 0,03$	0,9
$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (14)	$1,71 \pm 0,07$	2,1
Me_2SO (ДМСО)	$0,82 \pm 0,03$	1,0

^аИспользовали 10%-ые растворы транскутанных проводников.

Исследование транскутанной активности глицеролата кремния **7**, гидрогеля на его основе, а также гидрогеля «Силативит» проводили на кафедре фармакологии УГМА по аналогичной методике в сравнении с известным титансодержащим препаратом – тизолем, при этом биологической мембраной служил кожный мешочек, изготовленный из лапки лягушки (табл. 8).

Таблица 8

Исследование транскутанной проницаемости диклофенака натрия через кожу лягушки (в сравнении с тизолем)

Исследуемые транскутанные проводники ^а	Степень транскутанной проницаемости	
	%	относит. значение
$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (7)	$2,7 \pm 0,1$	1,5
$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ («Силативит»)	$2,5 \pm 0,1$	1,4
$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40\text{H}_2\text{O}$	$2,3 \pm 0,1$	1,3
$\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40\text{H}_2\text{O}$ (тизоль)	$1,8 \pm 0,1$	1,0

^аИспользовали 10%-ые растворы транскутанных проводников.

Установлено, что синтезированные вещества являются активными транскутанными проводниками, не уступающими по своей эффективности препаратам сравнения – ДМСО и тизолу. При этом наибольшей транскутанной активностью обладают глицеролаты кремния **10** и **14**, содержащие одну или две метильные группы у атома кремния (табл. 7).

Следовательно, метилирование атома кремния, как и предполагалось, повышает фармакологическую активность полиолатов кремния.

Таким образом, установлено, что новые полиолаты кремния и гидрогели на их основе нетоксичны, обладают ранозаживляющей, транскутанной активностью и могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования с целью практического использования в качестве самостоятельных лекарственных средств или основ фармацевтических композиций.

6. Разработка фармацевтических композиций для местного и наружного применения

Совместно с УГМА и УрГСХА на основе глицерогидрогеля «Силативит» и водорастворимых диметилглицеролатов кремния был разработан ряд эффективных фармацевтических композиций для медицины и ветеринарии*. В качестве активных компонентов были использованы лекарственные вещества, обладающие противомикробным, противовоспалительным и антисептическим действием. При этом выраженная транскутанная (трансмукозная) активность глицерогидрогелей позволяет снизить дозы лекарственных добавок, а значит и токсичность фармацевтических композиций.

Разработанные фармацевтические композиции однородны, стабильны при хранении и обеспечивают высокое качество лечения по сравнению с известными средствами.

1. Местное антимикробное средство

Состав: пefлоксацин – 1,00 мас.%, метронидазол – 1,00 мас.%, хлоргексидина биглюконат – 0,05 мас.%, «Силативит» – остальное.

Средство обладает широким спектром действия: может быть использовано для местного лечения заболеваний кожи, мягких тканей, слизистой оболочки полости рта различной этиологии.

2. Средство для лечения пародонтита

Состав: кларитромицин – 4,00 мас.%, гидроксипатит – 0,10 мас.%, хлоргексидина биглюконат – 0,01 мас.%, «Силативит» – остальное.

*Клиническая апробация фармацевтических композиций для ветеринарии проведена на кафедре хирургии и акушерства УрГСХА под руководством доктора ветеринарных наук, профессора А.Ф. Колчиной и кандидата ветеринарных наук, доцента А.В. Елесина.

Воздействие лекарственных компонентов средства значительно усиливается благодаря использованию низкочастотного импульсного сложномодулированного электромагнитного поля.

3. Средство для лечения посттравматических состояний молочной железы у коров

Состав: кетопрофен – 2 мас.%, «Силативит» – остальное.

По сравнению с известными препаратами средство не содержит в своем составе токсичных компонентов (ДМСО).

4. Средство для лечения эндометрита у коров

Состав: пefлоксацин – 1,00 мас.%, метронидазол – 1,00 мас.%, хлоргексидина биглюконат – 0,05 мас.%, диметилглицеролаты кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – остальное.

Разработанное средство обладает высокой адгезией к слизистой оболочке и обеспечивает пролонгированное действие активных компонентов в отличие от применяемых в настоящее время водных растворов лекарственных препаратов.

5. Средство для фиксации съемных зубных протезов

Состав: прополис 5,0÷15,0 мас.%, хитозан 0,5÷1,0 мас.%, «Силативит» – остальное.

Средство обладает высокими адгезионными характеристиками, оказывает бактерицидное и противовоспалительное действие, не содержит дорогостоящих компонентов.

Химическую совместимость «Силативита» и диметилглицеролатов кремния с лекарственными компонентами, входящими в состав композиций, устанавливали методом ИК-спектроскопии. Для этого регистрировали ИК-спектр модельной композиции, содержащей 20% лекарственного вещества, и сопоставляли его со спектрами лекарственного вещества и кремнийсодержащей основы. Появления новых полос поглощения и существенных изменений в характеристических частотах поглощения лекарственных веществ и основ обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между ними, т.е. об их химической совместимости.

Таким образом, совместно с УГМА и УрГСХА разработаны фармацевтические композиции на основе глицерогидрогеля «Силативит» и диметилглицеролатов кремния. Установлена химическая совместимость кремнийсодержащих основ и активных компонентов композиций.

ВЫВОДЫ

1. Синтезирован ряд новых полиолатов кремния в избытке полиола реакцией алкоголиза тетраэтоксисилана и метилэтоксисиланов 1,2-пропандиолом, глицерином и полиэтиленгликолями.

2. Методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии с электронной ионизацией доказано, что мономерный диметилглицеролат кремния состава $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)$ является шестичленным гетероциклическим соединением.

3. Методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией установлено, что состав и строение тетрафункциональных глицеролатов кремния зависят от мольного содержания глицерина: избыток глицерина препятствует процессам конденсации.

4. На примере тетрафункциональных глицеролатов кремния установлены основные закономерности процесса гелеобразования. Показано, что полимерная фаза гидрогелей формируется по поликонденсационному механизму. Выделена и исследована рядом аналитических методов полимерная фаза гидрогеля «Силативит», установлен её состав, предложено строение.

5. Синтезирован ряд новых гидрогелей на основе полиолатов кремния, определены условия их получения, оптимизирован состав.

6. Установлено, что синтезированные полиолаты кремния и гидрогели на их основе обладают высокой фармакологической активностью, что делает перспективным их дальнейшее исследование с целью внедрения в медицинскую практику как в качестве самостоятельных лекарственных средств для местного применения, так и основ фармацевтических композиций.

7. Совместно с УГМА и УрГСХА разработаны фармацевтические композиции на основе глицерогидрогеля «Силативит» и водорастворимых диметилглицеролатов кремния. Установлена химическая совместимость кремнийсодержащих основ и активных лекарственных компонентов композиций.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, В.Д. Бурда. Синтез гидрогелей на основе полиолатов кремния // Известия Академии наук. Серия химическая. 2010. № 1. С. 76–81.
2. Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрина. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе // Химико-фармацевтический журнал. 2008. № 11. С. 30–34.
3. Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, П.В. Сорокин, Н.А. Забокрицкий, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко. Синтез и исследование биологически активных кремнийтитанорганических глицерогидрогелей // Химико-фармацевтический журнал. 2009. № 2. С. 26–32.
4. Т.Д. Мирсаев, С.Е. Жолудев, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Е.В. Шадрина. Перспективы и возможности применения нового кремнийсодержащего средства для фиксации съемных зубных протезов // Уральский медицинский журнал. 2008. № 10. С. 120–122.
5. Шнейдер О.Л., Баньков В.И., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А. Эффективность импульсного магнитофореза в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с использованием композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля // Уральский медицинский журнал. 2009. № 5. С. 76–80.
6. Шадрина Е.В., Хонина Т.Г., Бойко А.А., Ларионов Л.П., Волков А.А., Ганебных И.Н., Первова М.Г., Чупахин О.Н. Синтез и исследование водорастворимых полиолатов кремния и гидрогелей на их основе: в сб. науч. тр. XI Молодежной конференции по органической химии, посвященной 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского / Екатеринбург, 2008. С. 221–224.
7. Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, И.Н. Ганебных. Исследование состава глицеролатов кремния и структуры гидрогелей на их основе: в сб. науч. тр. «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа» / Под ред. О.Н. Чупахина, А.М. Демина, О.Н. Забелиной. Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. С. 242–250.

Глава в монографии:

8. Т.Г. Бояковская, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, Е.В. Филиппова, Е.В. Шадрина. Кремнийорганический глицерогидрогель как новая основа лекарственных и косметических средств: в коллективной монографии «Новые материалы для медицины» / Под ред. М.Г. Зуева, Л.П. Ларионова. Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2006. С. 108–134.

Патенты:

9. Пат. 2382046 РФ. Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Забокрицкий Н.А., Волков А.А. Заявл. 13.08.08. Оpubл. 20.02.10, бюл. № 5.

10. Пат. 2336877 РФ. Местное антимикробное средство / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Чернышева Н.Д., Ронь Г.И., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Шадрина Е.В., Забокрицкий Н.А. Заявл. 07.05.07. Оpubл. 27.10.08, бюл. № 30.

11. Пат. 2356556 РФ. Средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров / Елесин А.В., Хонина Т.Г., Колчина А.Ф., Баркова А.С., Шадрина Е.В., Шатрова Н.Г., Кирсанов Ю.А., Шурманова Е.И., Томилова К.Ю., Десяткова Л.В. Заявл. 21.11.07. Оpubл. 27.05.09, бюл. № 15.

12. Пат. 2370259 РФ. Способ лечения заболеваний сосков молочной железы у коров при машинном доении / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Елесин А.В., Баркова А.С., Шадрина Е.В., Шатрова Н.Г., Шурманова Е.И., Кирсанов Ю.А. Заявл. 11.02.08. Оpubл. 20.10.09, бюл. № 29.

13. Пат. 2404756 РФ. Средство и способ лечения эндометрита у коров / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Липчинская А.К., Шадрина Е.В., Ильева А.Б., Бойко А.А., Шурманова Е.И., Кирсанов Ю.А. Заявл. 13.04.09. Оpubл. 27.11.10, бюл. № 33.

Тезисы докладов:

14. Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, К.В. Евдокимова, А.Л. Суворов. Исследование процесса образования кремнийорганических глицерогидрогелей: тезисы докладов Десятой Всероссийской конференции, посвященной 100-летию академика К.А. Андрианова «Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение». Москва, 26–30 мая, 2005 г. С. 20.

15. L.P. Larionov, T.G. Khonina, P.V. Sorokin, E.V. Shadrina, A.A. Boyko, N.A. Zabokritskiy, G.B. Philippova, O.N. Chupakhin. The elaboration of new elementorganic hydrogels for pharmaceutical compositions of local and external application: materials of the 3rd China-Russia international symposium on pharmacology. Harbin, China, 10–13 June 2008. P.4–5.

16. T.D. Mirsaev, E.V. Shadrina, T.G. Khonina. New adhesive compositions for fixation of removable dentures: materials of the 3rd China-Russia international symposium on pharmacology. Harbin, China, 10–13 June 2008. P.19–20.

17. И.Н. Ганебных, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Т.Г. Хонина. Исследование продуктов взаимодействия диметилдиэтоксисилана с глицерином методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией: материалы III Всероссийской конференции «Масс-спектрометрия и её прикладные проблемы». Москва, 18–22 мая 2009 г. С. 155.

18. Шадрина Е.В., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. Направленный синтез и транспортные свойства полиолов кремния и гидрогелей на их основе:

тезисы докладов VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, Орхимед-2009». Уфа, 1–5 июля 2009 г. С. 86–87.

19. Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Шурманова Е.И., Шадрина Е.В., Липчинская А.К., Бойко А.А. Эффективность нового антимикробного средства на основе глицеролата кремния при послеродовом эндометрите у коров: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Акатова «Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных». Воронеж, 27–29 мая 2009 г. С. 217–221.

20. Шадрина Е.В., Ганебных И.Н., Хонина Т.Г. Исследование состава и строения глицеролатов кремния методом масс-спектрометрии: материалы конференции «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 25 февраля 2010 г. С. 201–203.

21. Larchenko E.Yu., Shadrina E.V., Khonina T.G., Ganebnykh I.N., Matochkina E.G. Investigation of the compositions and structures of the hydrolysis products of di- and tetrafunctional silicon glycerolates: materials of XI Andrianov conference «Organosilicon compounds. Synthesis, properties, applications». Moscow, September 26–30, 2010. P. 156.